



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 42 21 152 C 1

⑤① Int. Cl.⁵:
C 07 C 205/37
C 07 C 41/18

②⑦ Aktenzeichen: P 42 21 152.2-44
②② Anmeldetag: 27. 6. 92
④③ Offenlegungstag: —
④⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 18. 11. 93

DE 42 21 152 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

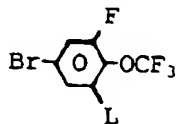
⑦③ Patentinhaber:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑦② Erfinder:
Bremer, Matthias, Dipl.-Chem. Dr., 6100 Darmstadt, DE;
Pauluth, Detlef, Dr., 6105 Ober-Ramstadt, DE;
Poetsch, Eike, Dr., 6109 Mühlthal, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
US 41 57 344

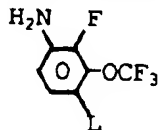
⑤④ Verfahren zur Herstellung von 4-Brom-2,6-difluortrifluormethoxybenzol und
2,6-Difluor-3-nitrotrifluormethoxybenzol

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
4-Bromtrifluormethoxybenzol-Derivaten der Formel I



I

worin L H oder F bedeutet, wobei man eine Aminoverbin-
dung der Formel II

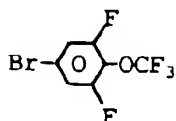


II

bromiert, die so erhaltene Bromverbindung diazotiert und
reduziert.

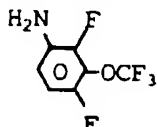
DE 42 21 152 C 1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Brom-2,6-difluor-trifluormethoxybenzol der Formel I,



I

wobei man eine Aminoverbindung der Formel II



II

bromiert, die so erhaltene Bromverbindung diazotiert und reduziert.

Die Verbindungen der Formel I stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung hochveredelter Endprodukte für die Elektronikindustrie dar. Insbesondere können mit ihrer Hilfe flüssigkristalline oder mesogene Endprodukte hergestellt werden (z. B. DE-OS 37 32 284 oder DE-OS 40 27 840).

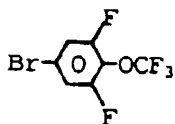
Trifluormethoxybenzol-Derivate werden in der Regel hergestellt, indem man die entsprechenden Phenole mit einem Perhalogenmethan in Gegenwart von Fluorwasserstoff behandelt (z. B. U. S. Pat. No. 41 57 344). Bei der Herstellung der Verbindung der Formel I führt dieses Verfahren jedoch zu äußerst geringen Ausbeuten.

Die direkte Bromierung von 2,6-Difluor-trifluormethoxybenzol ergibt nicht die gewünschte Verbindung der Formel I, sondern 3-Brom-2,6-difluor-trifluormethoxybenzol.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es nun ein Verfahren aufzuzeigen, das es erlaubt, die Verbindungen der Formel I in einfacher Weise und in zufriedenstellenden bis guten Ausbeuten herzustellen.

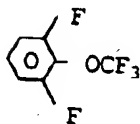
Überraschenderweise konnte die erfindungsgemäße Aufgabe gelöst werden, indem man 3-Amino-2,6-difluor-trifluormethoxybenzol bromiert und die erhaltene Bromverbindung diazotiert und reduziert.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von 4-Brom-2,6-difluor-trifluormethoxybenzol der Formel I,



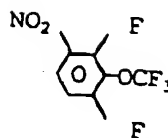
I

wobei man ein Trifluormethoxybenzol-Derivat der Formel III



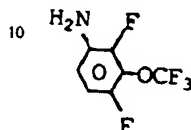
III

nitriert, die erhaltene Nitroverbindung der Formel IV



IV

anschließend reduziert, die erhaltene Aminoverbindung der Formel II



II

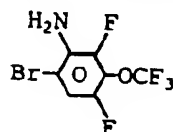
bromiert, die so erhaltene Bromverbindung diazotiert und reduziert.

Bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens sind:

a) Ein Verfahren zur Herstellung der Aminoverbindung der Formel II, wobei man das Trifluormethoxy-Derivat der Formel III mit einem Gemisch aus Salpetersäure und Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 90°C umsetzt;

b) Ein Verfahren, wobei man die Aminoverbindung der Formel II mit Brom in einem polaren Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C umsetzt;

c) Ein Verfahren, wobei man die erhaltene Bromaminoverbindung der Formel V

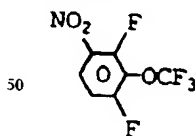


V

mit tert.-Butylnitrit in einem polaren Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 25 und 180°C umsetzt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist das bei dem Verfahren durchlaufene neue Zwischenprodukt:

2,6-Difluor-3-nitrotrifluormethoxybenzol-Derivat der Formel IV,



IV

Das als Ausgangsverbindung benötigte 2,6-Difluor-trifluormethoxybenzol ist bekannt und kann z. B. nach U. S. Pat. No. 41 57 344 hergestellt werden.

Die einzelnen Schritte des erfindungsgemäßen Verfahrens sind einfach und können in Analogie zu an sich bekannten Verfahren durchgeführt werden.

Die Verbindung der Formel III wird in üblicher Weise nitriert, vorzugsweise mit Nitriersäure, d. h. einem Gemisch aus Schwefelsäure und Salpetersäure (z. B. Organikum, 15. Auflage 1976, S. 379–383).

Vorzugsweise gibt man ein Gemisch aus 40–70%iger Salpetersäure und 70–100%iger, vorzugsweise 90–98%iger Schwefelsäure, zu der Verbindung der Formel III unter Kühlung, wobei sich das Reaktionsgemisch auf 20 bis 50°C erwärmt. Anschließend

wird in der Regel auf Temperaturen zwischen 40°C und 100°C erwärmt. Unter den genannten Bedingungen ist die Reaktion in der Regel nach 0,5 bis 2 Stunden beendet. In der Regel werden 3 bis 5, vorzugsweise 3,5 bis 4,5 Gewichtsteile Nitriersäure, (1 bis 2 Volumenteile H₂SO₄ bezogen auf 1 Teil HNO₃) bezogen auf 1 Gewichtsteil der Verbindung der Formel III eingesetzt.

Die Hydrierung der Nitroverbindung der Formel erfolgt z. B. nach Organikum, 15. Auflage 1976, S. 648—650. Vorzugsweise wird die Hydrierung in Gegenwart eines Übergangmetallkatalysators, insbesondere von Raney-Nickel, in einem inerten, polaren Lösungsmittel, insbesondere in Ethylacetat durchgeführt. Vorzugsweise wird die Reaktion bei einer Temperatur zwischen 0 und 80°C, insbesondere 20 und 60°C und bei einem Wasserstoffdruck von 1,013 · 10⁵ bis 101,3 10⁵ Pa durchgeführt.

In der Regel werden 0,2 bis 0,4 Gewichtsteile Raney-Nickel, bezogen auf die Verbindung der Formel IV eingesetzt.

Die Bromierung der Verbindung der Formel II erfolgt z. B. nach Organikum, 15. Auflage, S. 343—395.

Vorzugsweise gibt man Brom zu der Verbindung der Formel II in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einer Carbonsäure, insbesondere Eisessig, bei Temperaturen zwischen -20 und +50°C, vorzugsweise 0 und 25°C.

In der Regel werden 0,8 bis 2,0 mol, vorzugsweise 0,9 bis 1,1 mol Brom, bezogen auf die Verbindung der Formel II eingesetzt.

Die Verbindung der Formel V wird in der Regel mit einem Alkylnitrit, vorzugsweise tert.-Butylnitrit oder Isoamylnitrit, diazotiert und mit einem Reduktionsmittel behandelt. Vorzugsweise wird die Diazotierung und Reduktion in einem Arbeitsschritt durchgeführt, dabei ist es von Vorteil, wenn das Lösungsmittel reduzierende Eigenschaften aufweist. Solche Lösungsmittel sind z. B. Dialkylformamide, insbesondere Dimethylformamid.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Verbindung der Formel V mit einem Alkylnitrit in Dimethylformamid umgesetzt. Es werden dabei, in der Regel, 0,8 bis 2,0, vorzugsweise 1,1 bis 1,8 Mol Alkylnitrit, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel V eingesetzt.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und die Isolierung der Produkte erfolgt in üblicher Weise, z. B. indem man das Reaktionsgemisch auf Wasser und/oder Eis bzw. verdünnter Säure gießt und nach Abtrennen der wäßrigen Phase die Produkte durch Destillation, Chromatographie und/oder Kristallisation gewinnt.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt es erstmals, 2,6-Difluor-4-bromtrifluormethoxybenzol der Formel I in hohen Ausbeuten aus leicht zugänglichen Ausgangsprodukten herzustellen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie zu begrenzen.

Folgende Abkürzungen werden verwendet

TMS	Tetramethylsilan
HNO ₃	65%ige Salpetersäure
H ₂ SO ₄	96%ige Schwefelsäure
DMF	Dimethylformamid
Sdp.	Siedepunkt (°C)

Die ¹H-NMR Spektren wurden auf einem Bruker AC 200 Spektrometer gemessen; die chemischen Verschiebungen in ppm beziehen sich auf TMS als inneren Standard.

Beispiel 1

3-Nitro-2,6-difluor-trifluormethoxybenzol

Ein Gemisch aus 170,1 ml HNO₃ und 255,2 ml H₂SO₄ wird unter Eiskühlung zu 84,2 g 2,6-Difluor-trifluormethoxybenzol gegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 45 Minuten auf 75°C erhitzt.

Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet.

Man erhält das Produkt 101,6 g (= 98% d. Th.) als gelbliche Flüssigkeit nach Destillation; δ = 7,21 (m), 8,17 (m) ppm.

Beispiel 2

3-Amino-2,6-difluor-trifluormethoxybenzol

Ein Gemisch aus 101,9 g 3-Nitro-2,6-difluor-trifluormethoxybenzol, 30,0 g Raney-Nickel und 1 l Essigsäureethylester wird bei Temperaturen zwischen 22 und 50°C bei Normaldruck bis zur Sättigung hydriert. Man erhält das Produkt 80,4 g (= 83% d. Th.) nach Destillation unter reduziertem Druck: Sdp: 45°C/0,1 mbar; δ = 3,75 (breit), 6,15 (m), 6,80 (m) ppm.

Beispiel 3

4-Brom-3-amino-2,6-difluor-trifluormethoxybenzol

Ein Gemisch aus 72,0 g 3-Amino-2,6-difluor-trifluormethoxybenzol und 175 ml Eisessig wird bei 20°C mit einem Gemisch aus 54,0 g Brom und 225 ml Eisessig versetzt. Nach 3stündigem Rühren wird auf 250 g Eis gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält das Produkt 95,3 g (= 97% d. Th.) als rötliche Flüssigkeit; δ = 4,05 (breit), 7,15 (dd) ppm.

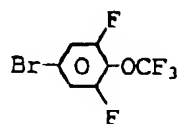
Beispiel 4

4-Brom-2,6-difluor-trifluormethoxybenzol

Ein Gemisch aus 95,3 g 4-Brom-3-amino-2,6-difluor-trifluormethoxybenzol und 162,5 ml DMF (wasserfrei) wird mit 58,5 g tert.-Butylnitrit versetzt. Nach zweistündigem Rühren bei 100°C wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 35 g (= 39% d. Th.) des Produkts nach Destillation, Sdp. 53—54°C/26 mbar; δ = 7,22 (m) ppm.

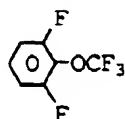
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 4-Brom-2,6-difluor-trifluormethoxybenzol der Formel I,



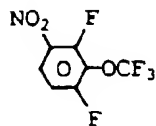
I

dadurch gekennzeichnet, daß man ein Trifluormethoxybenzol-Derivat der Formel III



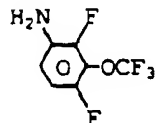
III

nitriert, die erhaltene Nitroverbindung der Formel IV



IV 5

anschließend reduziert, die erhaltene Aminoverbindung der Formel II



II 15

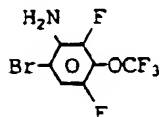
bromiert, die so erhaltene Bromverbindung diazotiert und reduziert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Trifluormethoxy-Derivat der Formel III mit einem Gemisch aus Salpetersäure und Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen 0° und 90°C umsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Nitroverbindung der Formel IV in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators hydriert.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Aminoverbindung der Formel II mit Brom in einem polaren Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0° und 50°C umsetzt.

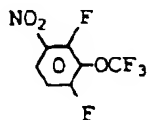
5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die erhaltene Bromamino- verbindung der Formel V



V 40

mit tert.-Butylnitrit in einem polaren Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 25° und 180°C umsetzt.

6. 2,6-Difluor-3-nitrotrifluormethoxybenzol der Formel IV,



IV